

Påvirkninger av immunsystemet under og etter intens langvarig fysisk anstrengelse.

Prosjektoppgaven i profesjonsstudiet i
medisin ved Universitetet i Oslo

Av stud.med

Filip Lindgren
Kull V-02

Abstract:

The purpose of this study was to review results on exercise induced changes in the immune system during and after strenuous long term exercise in athletes and well-trained individuals. By performing a literature search using PubMed I have studied changes in the blood of some lymphocytes and neutrophil granulocytes, some immunoglobulins, some important cytokines and cortisol during and in the hours after longlasting strenuous exercise. I have also studied changes of immunoglobulins in saliva. Further, I tried to find out if athletes doing long-distance sports have an increased risk of infections and if changes in the immune system following long term strenuous exercise could explain this phenomenon.

My main findings are that during intense long term exercise there is an increase of some lymphocytes (NK-cells and T cells) and neutrophil granulocytes in the blood. After exercise there is a "window" of hours with decreased number of these lymphocytes and different immunoglobulins in the saliva. Different cytokines increase in concentration during exercise and are increased for a long time after the exercise. The same is the case for cortisol. Thus, based on observations mainly in the blood, in the hours (between 3 and 24(72)) after long term strenuous exercise, parts of the immune system in athletes may be impaired.

Athletes more often get upper airways infections. Downregulations of the immune system after long term strenuous exercise among athletes may contribute to the increased risk of infections.

Innledning:

Idrettsmedisin er en spennende del av medisinen og det er interessant å lære om hvilke forandringer som skjer i kroppen under og etter trening. Det finnes mange positive sider ved å trene og det er viktig at kunnskap om dette kommer frem.

Positive immunforandringer ved trening er godt dokumentert. Mange studier viser hvordan moderat trening over tid bedrer immunsystemet. Det er blant annet vist at nøytrofile granulocytters kjemotakse oppreguleres, man ser en økt lymfoproliferativ respons, økt konsentrasjon av IL-2, og økt NK-celleaktivitet (1).

Det er også vist at moderat langvarig trening reduserer produksjonen av IL-1 alfa, TNF alfa, interferon gamma, mens det medfører en økning i IL-4, IL 10, og TGF beta-1 i blodderiverte monocytter (2). Konsentrasjon og sekresjonsrate av IgA i saliva øker ved moderat trening (3). Positive immunforandringer skjer ved hver moderate økt. Over tid kan dette gi færre dager med forkjølelse og øvre luftveisinfeksjoner (4).

På den andre siden er det viktig å undersøke hva som skjer med kroppen til de som trener ekstremt mye.

Det blir ofte rapportert fra eliteutøvere og apparatet rundt dem at de oftere får virusinfeksjoner enn andre.

Jeg ønsket å finne ut hva som skjer med immunsystemet under, rett etter og i timene etter en hard og langvarig treningsøkt på elitenivå for å se om en evt. modulering av immunsystemet kan forklare en evt. økt infeksjonstendens.

Man bruker i dag trening som en modell for å studere immunsystemet. Pedersen skriver at trening kan brukes som en modell for midlertidig immunsuppresjon som følger hard fysisk anstrengelse. Treningsmodellen kan lett manipuleres eksperimentelt, og gir dermed mulighet for å studere interaksjoner mellom nervesystemet, det endokrine systemet og immunsystemet (5).

Man kan altså sette opp en modell for relasjonen mellom trening og immunsystemet. En hard langvarig treningsøkt fører til forandringer i konsentrasjonen av ulike signalmolekyler i blodet. Disse forandringene kan indusere forandringer i konsentrasjonen og evt. aktiviteten av viktige immunparametere i blodet (9).

Målsetting:

Ved å gjennomgå tilgjengelig litteratur har jeg sett på hva som skjer med ulike immunmarkører i blodet, til dels i saliva, ved hard fysisk trening. I tillegg ønsket jeg å se om toppidrettsutøvere og mosjonister som driver hard fysisk trening på linje med toppidrettsutøvere oftere blir syke, hva slags sykdommer de får, og om dette evt. kan forklares ut fra de immunforandringene som skjer. Det er gjort mange undersøkelser på hva som skjer med ulike immunmarkører under, rett etterpå og i timene etter intens langvarig fysisk trening. Det er også gjort en del forskning på hva dette kan føre til på lengre sikt.

For mine undersøkelser har jeg valgt ut artikler som rapporterer forskning på eliteutøvere eller ekstremt veltrenede mosjonister som driver hard og langvarig fysisk aktivitet; enten som syklist, løper eller langrennsløper.

Jeg har ønsket å sammenfatte forskningen som er gjort på eliteutøvere og mosjonister som trener på linje med eliteutøvere. Målet var dermed å kunne finne ut om forskning fra dette feltet kan gi noen konklusjoner med henhold på immunmodulering i blodet under og etter en intens langvarig økt, og økt infeksjonstendens hos toppidrettsutøvere etter en hard økt.

Problemstillinger:

Hva skjer med immunmarkørene under en hard langvarig treningsøkt.

Hva skjer med immunmarkørene rett etter en hard langvarig treningsøkt.

Hva skjer med immunmarkørene i timene etter en hard langvarig treningsøkt.

Hva skjer med immunmarkørene over tid.

- Konsentrasjon i blod
- Totalbilde (forskyvninger i prosentandel av de ulike immuncellene)
- Funksjon

Hva skjer med stresshormonet kortisol under og i timene etter en hard langvarig treningsøkt.

Har toptrenede mosjonister og toppidrettsutøvere som trener harde, intense og langvarige økter økt fare for infeksjoner? Kan det evt. forklares ut fra forandringene i immunsystemet under og etter en hard langvarig økt?

Metode:

De publiserte studier jeg har inkludert omhandler immunmarkører hos toppidrettsutøvere og veltrenede innenfor langdistanseidrettene løping, sykling og langrenn. Studiene er funnet etter søking på PubMed. Det er også brukt forskning rapportert i doktoravhandlinger. Oppgaven begrenses til noen viktige immunceller, immunglobuliner, cytokiner og hormonet kortisol, hvor det foreligger flere undersøkelser. De immunparametrene jeg har valgt ut er de viktigste og mest studerte. Det er de parametrene som gjennom forskning har vist de største forandringene under og etter en intens langvarig treningsøkt.

Immunceller og antistoffer er blant de deler av immunsystemet som er immunologisk aktive og utgjør funksjonen i immunsystemet. Cytokiner er viktige signalmolekyler i immunsystemet, mens kortisol kan indusere forandringer i immunsystemet.

Denne oppgaven begrenses til hvilke forandringer som skjer med immunmarkører i blodet, til dels i saliva, under, rett etter og i timene etter en intens langvarig treningsøkt. Oppgaven studerer ikke hvilke mekanismer som fører til forandringene. Jeg har også tatt med forandringer i noen cytokiner, som er viktige effektormolekyler for immunsystemet. Dessuten har jeg tatt med stresshormonet kortisol, som er viktig immunregulerende hormon, uten å undersøke hvordan forandringene her kan påvirke immunsystemet. Veksthormon og katekolaminer er andre signalmolekyler som gir store utslag ved intens langvarig trening, men disse er ikke tatt med.

Parametere som omtales er derfor:

1. Immunceller

- Nøytrofile granulocytter
- NK-celler
- T-celler (CD 4 og CD 8)

2. Immunglobuliner

- IgM
- IgA

3. Cytokiner

- IL-2
- IL-6
- IL-1 reseptor antagonist (ra)
- TNF

4. Hormoner

- Kortisol

Resultater:

1. Immunceller

a. Nøytrofile granulocytter

Nøytrofile granulocytter frigis fra benmarg og er viktig i 1. linjeforsvaret mot bakterieinfeksjoner. De lever i 2-3 dager og fungerer som fagocytter. De frigir også toksiske substanser. En stor fraksjon av modne nøytrofile granulocytter er randstilte langs karveggen i små kar. (18).

Nøytrofile granulocytter blir rekruttert til systemisk sirkulasjon fra årene i lungene under intens trening. Økt blodgjennomstrømning gir hemodynamiske forandringer som virker på karveggen slik at randstilte granulocytter blir rekruttert (27, 28). Ved lengre varighet blir granulocytterne også rekruttert fra benmarg (29, 30).

Moderat trening øker granulocyttenes funksjonsnivå når det gjelder kjemotakse, fagocytose, oksidativ burst. Ekstrem trening supprimerer adheranse, fagocytose, oksidativ burst, mens kjemotakse og degranulering ikke blir affisert (30, 31, 32, 33, 34).

Rønsen et al viser granulocytose hos eliteskiløpere rett etter et langt renn. Det er her tale om en femdobling av granulocytterne (9). Han viser og at eliteskiløpere har doblet konsentrasjonen av nøytrofile granulocytter rett etter løping på tredemølle. Konsentrasjonen synker så gradvis, men en ny nøytrofil granulocytose ble registrert 3.5 timer etter avsluttet økt (19). Risoy BA et al viser at veltrenede toppidrettsutøvere hadde en topp på 150 % av preverdier 5 timer etter en hard økt (35).

Oppsummering:

Alle studier viser at man får et høyt antall nøytrofile granulocytter i blodet under en intens og langvarig økt. Granulocytosen fortsetter etter avsluttet treningsøkt. På den annen side blir en del av funksjonene, som adheranse, fagocytose og oksidativ burst supprimert.

b. NK-celler

NK-celler er en distinkt gruppe lymfoide ”dreper”-celler som har såkalte ”medfødte” immunfunksjoner (6), og er viktige i 1. linjeforsvaret mot tumores og ulike infiserte celler, særlig virusinfiserte celler. De er benmargsderiverte, sirkulerer i blodet og blir aktivert av cytokiner og målceller som uttrykker ligandene for aktiverende NK-reseptorer. Det er balansen mellom signaler fra inhiberende og aktiverende reseptorer som bestemmer resultatet av NK-aktiviteten. Noen av de inhiberende reseptorene gjenkjenner noen egne HLA klasse 1 molekyler som finnes i cellemembranen på alle friske, kjerneholdige celler og hindrer dermed at NK-celler angriper egne friske celler. Infiserte celler kan oppregulere liganden for NK-cellenes aktiverende reseptorer, evt. kan de miste egne HLA klasse 1 molekyler. Det samme gjelder noen tumorceller. Når NK-celler blir aktivert lyserer de cellene ved hjelp av perforin og granzymmer. I tillegg produserer de IFN gamma og TNF alfa (7).

I de fleste studiene har man målt konsentrasjonen av NK-celler og NK-celleaktiviteten i blodet. Man kan se på den totale aktiviteten i blodet eller på aktivitet per celle(degree of lysis/fixed number of mononuclear cells).

NK-celleaktivitet måles ved å tilsette målceller til NK-cellene i et assay, f.eks målceller merket med radioaktivt krom (Cr^{51}). Man kan da måle frigjort radioaktivitet i det respektive assay og dermed få et mål på NK-celleaktiviteten, som deretter kan omregnes til "lyse" enheter. Ved å dele NK-celleaktiviteten i et assay på antall celler i det respektive assayet, får man NK-celleaktivitet/celle.

Shepard RJ et al. har samlet data fra 94 studier som beskriver NK-celletallet fra 900 frivillige etter trening. Studiene er gjort på økter av ulik intensitet og lengde. Dette varierer fra korte til lange, og fra lav intensitet til høy intensitet. Analysen viste en markert økning i antall NK-celler i blodet ved slutten av treningen. Etter treningen droppet NK-celletallet til det halve av det normale i noen timer. Ved langvarig, intens trening tok det 24 timer før NK-celletallet var normalt igjen (8). Forandringene rett etter og i timene etter treningen er tatt fra studier på både korte og langvarige økter av lav og høy intensitet, mens tiden til normalisering av NK-celletallet er tatt fra studier med langvarig hard intensitet.

Rønsen et al viser at rett etter et langrennsløp(30 km kvinner og 50 km menn, verdenscup) er antall NK-celler 2 ganger så høyt hos kvinnene og 1,5 ganger så høyt hos mennene. Tallene er sammenlignet med blodprøver før løpet. Det konkluderes imidlertid med at siden det er så liten forandring i NK-celletall og andre immunmarkører, er det liten potensiell immunsystemdysfunksjon ved langdistanse skiløp (9). Pedersen har funnet det samme (10).

Ved en økt over veldig lang tid, eks triatlon, er det kun en liten økning i NK-celler ved øktens slutt. Pedersen BK skriver at i tiden etter intens trening av langvarig karakter, vil konsentrasjonen av NK-celler falle til under preverdiene. Videre vil aktiviteten også falle. Konsentrasjonen av NK-celler vil være maksimalt suppressert 2-4 timer etter avsluttet treningsøkt (5). Castell har vist at en time etter et maraton har NK-celle konsentrasjonen minket med 40%. Denne reduksjonen varte i opptil 16 timer etter løpet (40).

Nieman et al viser at hos unge veltrente gutter vil NK-celletallet øke rett etter både moderat og hard trening, mens 1 og 2 timer etterpå vil celletallet ha falt til under preverdiene. Etter både moderat og hard trening økte NK-celleaktiviteten rett etter trening, men falt etter 1 time og var tilbake etter 3,5 timer. Det vises også at NK-celleaktivitet/NK-celle ikke fikk noen økning etter moderat trening, men hadde signifikant økning 2 timer etter en hard treningsøkt i forhold til preverdi (11).

En annen studie viste at NK-celleaktiviteten økte gjennom hard langvarig sykkeltraining, falt ned til et minimum 2 timer etter, og returnerte til preverdi innen 24 timer (12).

En studie av Pedersen indikerte sterkt at prostaglandiner frigitt fra monocytter og nøytrofile granulocytter er involvert i nedregulering av NK-celleaktivitet i tiden etter en hard treningsøkt (13).

Nieman viser i en annen studie at NK-celleaktivitet reduseres med 51-61% gjennom 6 timer etter en hard økt. NK-celleaktivitet/NK-celle viste ingen nedgang. Studien er motstridende med Pedersen ved at denne studien ikke viste effekt av indomethacin på NK-celleaktiviteten. Denne studien støtter altså ikke at det er monocytter og nøytrofile granulocytter som er involvert i nedreguleringen av NK-celler. Nieman mener NK-celleaktivitet reduseres etter en hard langvarig økt fordi konsentrasjonen av NK-celler faller (14) Rønsen har funnet en reduksjon i NK-celleaktivitet/NK-celle i tiden etter en intens langvarig økt, når en tilsvarende økt er gjennomført tidligere samme dag.

Nieman et al viser at NK-celletall og aktivitet ikke er forskjellig hos eliteutøvere og ikke-eliteutøvere(dvs. personer som i i gjennomsnitt hadde trent mindre enn 3 økter per uke det

siste året) etter en hard økt. Deres funn støtter altså ikke en immunmodulering hos eliteutøvere i forhold til utrente personer (15).

Kjønn og hvor godt trent man er synes ikke å influere treningsinduserte forandringer i NK-cellene (16, 17)

Oppsummering:

De fleste studier viser at under en hard langvarig treningsøkt øker NK-celletall og NK-celleaktivitet i blodet. Etter økten vil NK-celletall og NK-celleaktivitet reduseres, og kan dermed bidra til et vindu med et nedsatt immunsystem. Det er uenigheter om hvorfor NK-celleaktivitet minker etter økten. En studie indikerer sterkt at NK-celleaktivitet synker etter en hard langvarig økt fordi aktiviteten blir nedregulert av prostaglandiner. En annen studie finner ingen reduksjon av NK-celleaktivitet/celle, men at NK-celleaktivitet minker fordi den totale konsentrasjonen av NK-celler i blodet faller. En tredje studie viser nedsatt NK-celleaktivitet/celle. Det er derfor sprikende resultater, og det er usikkert i hvilken grad NK-celleaktiviteten/NK-celle reduseres etter en hard langvarig økt. Flere undersøkelser viser at det kan ta opptil 24 timer etter en hard og langvarig økt før NK-celletallet er tilbake til preverdier.

c. T-celler:

T-celler er en del av det adaptive immunsystemet, og spiller stor rolle i vårt immunsystem, bl. a mot infeksjoner.

Naive T-celler gjenkjenner antigener (peptider presentert av HLA-molekyler på dendritiske celler i paracortex i lymfoide organer). Det dannes effektorceller og hukommelsesceller med antigenspesifisitet. T-cellene deler man inn i CD 4 Th1-celler, CD 4 Th2-celler og CD 8-celler. CD4 Th1-celler aktiverer makrofager og skiller ut TNF og IFN gamma.

CD 4 Th2-celler hjelper til med B-celle aktivering og derved antistoffproduksjon (IgG, IgA, IgM og IgE) De skiller ut IL-4, IL-5, IL-6. CD 8-celler vil etter aktivering drepe celler ved utskillelse av perforin og granzymmer og ved hjelp av Fas-Ligand (18).

I en studie av elitelangrennsutøvere som gjennomførte en hard langvarig treningsøkt på tredemølle har Rønsen vist at den totale lymfocyttkonsentrasjonen i blodet dobles fra før treningen starter til treningens slutt. To timer etter vil konsentrasjonen være 20-40 % under preverdi. Fire timer etter vil den være 15-20 % under preverdi (19).

Lymfocyttkonsentrasjonen øker gjennom treningsøkten og faller til under preverdier i timene etter intens langvarig trening. Den blir imidlertid ikke redusert ved moderat trening. Den økte lymfocyttkonsentrasjonen kommer sannsynligvis av rekruttering av alle subpopulasjoner til blodet. CD4 celler, CD8 celler og CD 16 NK-celler øker derfor gjennom økten og faller etter at økten er ferdig (20). Gjennom treningsøkten minker CD4/CD8-ratioen. Dette reflekterer større økning i antall CD8-celler enn CD4-celler (21).

Selv om alle subgruppene øker under økten, så minker prosentandelen av CD4-celler grunnet at NK-cellene øker mer enn alle de andre subgruppene (22).

Etter treningsøkten minker den totale lymfocyttkonsentrasjonen, men proliferasjonsresponsen for hver celle er lik som før økten. Den totale in vivo lymfocytt funksjonen i blodet kan derfor sees på som "supprimert" etter treningsøkten (23).

En studie viser at eliteutøvere får redusert antall T-lymfocytter etter et maraton, videre var antallet redusert en time etter løpet (40). Det er også vist at elitesykklister får redusert konsentrasjon(prosent og antall) av Th 1-celler etter en treningsøkt til utmattelse. I tillegg

hadde de nedsatt produksjon av IFN-gamma. Det var ingen forandring i antall eller prosent av Th2-celler etter akutt hard treningsøkt (25).

Oppsummering:

CD 8-celler og CD 4-celler øker under en intens og langvarig økt. CD 8-celler øker mer enn CD 4-celler. Etter økten reduseres den totale lymfocyttkonsentrasjonen og dette kan bidra til økt infeksjonstendens. Lymfocyttkonsentrasjonen faller etter øktens slutt, og er tilbake til preverdi etter flere timer.

2.Immunglobuliner

Immunglobulinene omfatter mange forskjellige antistoffer, som er en del av det adaptive, humorale immunsystemet. De produseres av plasmaceller som dannes av aktiverte B-celler. Antistoffene sirkulerer mellom serum og ekstracellulærvæske, og fester seg til sitt spesifikke antigen (18).

IgM

IgM er det første antistoffet B-lymfocytter produserer etter stimulering, og da trenger vanligvis ikke B-cellene hjelp av T-lymfocytter. IgM festet til målcelle fører til aktivering av komplementsystemet (18).

IgA

IgA utgjør 15 % av serum Ig og IgA har en viktig funksjon i slimhinner. IgA virker nøytraliserende, ved f.eks binding til bakterier vil IgA kunne hindre bakteriene i å adherere til epitelceller og forårsake infeksjon (18).

Konsentrasjonen av IgA i saliva og IgM i serum minker rett etter intens trening, og er tilbake til normal konsentrasjon etter 24 timer (24). Konsentrasjonen av IgA i saliva minket med 1/3 etter en hard økt, men var tilbake til normal konsentrasjon etter 2 timer (25). En annen studie har vist at IgA konsentrasjonen i neseseekret ble redusert med 70% i minst 18 timer etter 31 km løp (26).

Oppsummering:

Saliva IgA og serum IgM minker betydelig etter en intens og langvarig treningsøkt. Ulike studier viser ulike data for hvor mye de minker og hvor lenge de er supprimert. Men det er en betydelig reduksjon som varer fra 2 til 24 timer.

3. Cytokiner

IL-2

IL-2 blir for det meste produsert av aktiverte T-celler. IL-2 stimulerer proliferasjonen av aktiverte CD 4 og CD 8 T-celler, øker monocyttesrespons og B-celleaktivering, differensiering og proliferasjon. IL-2 induserer proliferasjon av NK-celler (37).

Konsentrasjonen av IL-2 i blodet er i flere studier vist å falle etter en hard treningsøkt (44, 45). Det er vist at hos veltrenede maratonløpere ble IL-2 redusert med 1/3 etter et maraton (46).

IL-6

IL-6 blir for det meste produsert av mononukleære fagocytter, fibroblaster og vaskulære endotelceller i respons på IL-1 eller TNF.

IL-6 er et multifunksjonelt cytokin som spiller en rolle i adaptiv immunrespons, inflammasjon, hematopoiese, nervesystemet og det endokrine system. IL-6 er spesielt viktig ved akutfaserespons, mukosal produksjon av IgA, og feberrespons ved inflammasjon (37).

IL-6 er i flere studier vist å øke etter en hard treningsøkt hos eliteutøvere (38, 39) Castell et al viste at IL-6 var økt 45 ganger like etter og en time etter avsluttet treningsøkt (40). IL-6 økte dramatisk under et maraton (47), en studie har vist opptil 50 ganger økning (48). Det er vist at hos veltrenede maratonløpere økte IL-6 100 ganger etter et maraton (46).

IL-1 og IL-1 reseptor antagonist (ra)

IL-1 blir produsert i makrofager og nøytrofile granulocytter og har mange funksjoner. Funksjonene er avhengig av konsentrasjonen. Ved lave konsentrasjoner i perifert vev vil IL-1 mediere lokal inflammasjon ved å øke ekspresjonen av adhesjonsmolekyler på endotelceller, og indusere makrofager og endotelceller til å produsere leukocytaktiverende cytokiner, særlig IL-6, IL-8 og TNF. Ved moderat konsentrasjon induserer IL-1 feber og akutfaserespons (37).

IL-1 ra er konkurrerende inhibitor til IL-1. IL-1 ra blir hovedsakelig produsert av mononukleære fagocytter i respons på bakterielle og virale produkter. In vitro er det vist at LPS, IL-4 og GM-CSF induserer syntese av IL-1 ra. Rollen til IL-1 ra synes å være modulering av IL-1 respons (37).

Det er vist økt konsentrasjon av IL-1 ra etter en hard økt i flere studier (39, 44). IL-1 ra økte under et maraton (47), og hos veltrenede maratonløpere økte IL-1 ra 200 ganger etter et maraton (46). Dette kan tyde på at harde fysiske anstrengelser fører til redusert effekt av IL-1.

TNF

TNF blir i hovedsak produsert av aktiverte monocytt/makrofager og mastceller, men også av T-, B- og NK-celler.

TNF er en viktig inflammatorisk mediator som blir induisert av gram-negative bakterier. Den har også konsentrasjonsavhengige effekter som cytotoxisk, immunregulatorisk, antiviral og pro-koagulatorisk aktivitet.

TNF fører også til oppregulering av adhesjonsmolekyler på endotelceller, nøytrofile granulocytter, makrofager og leukocytter. Den gir direkte stimulering av granulocytter, monocytt/makrofager og induserer produksjon av ulike cytokiner, spesielt IL-1, IL-6, IFN og kjemokiner (37).

Konsentrasjonen av TNF økte under et maraton (47), mens konsentrasjonen av TNF-alfa doblet seg etter et maraton (48). Noen studier har ikke klart å detektere en økning av TNF-alfa etter en hard økt (49, 50, 51), mens andre studier har vist økning i TNF-alfa etter en hard økt (52, 53, 54).

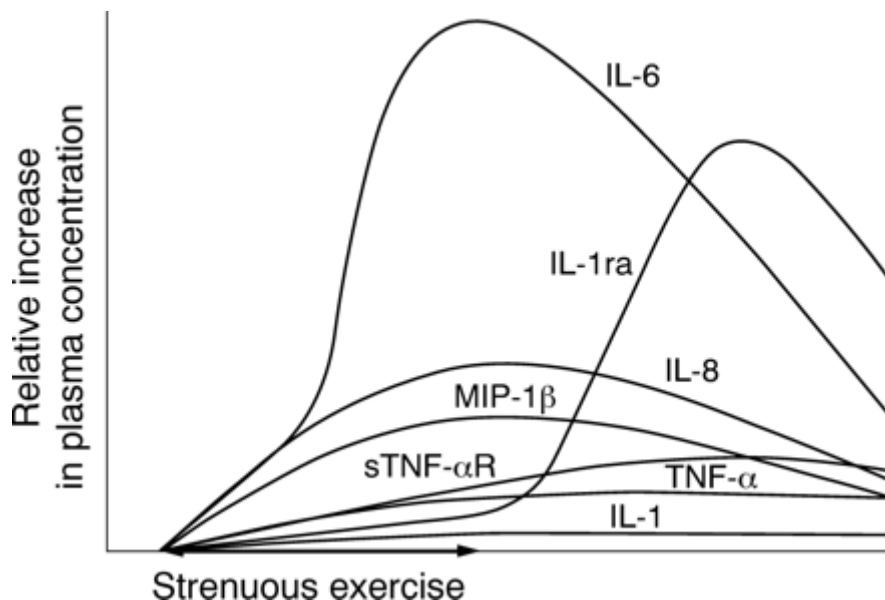


Fig. 1. Plasmakonsentrasjonen av ulike cytokiner under og etter intens og langvarig trening. Y-aksen representerer relativ økning i plasmakonsentrasjon. X-aksen viser øktens varighet og timene etter økten (20).

Oppsummering:

Fig. 1 viser hva som skjer med de ulike cytokinene under og i timene etter intens og langvarig trening (20). Alle studier viser at IL-6 øker betraktelig etter en intens og langvarig økt. Fra 50 til 100 ganger preverdi. IL-2 er vist å falle. IL-1 ra er vist å øke opptil 200 ganger etter en økt. En del studier har vist økning i TNF, mens andre studier ikke har klart å vise noen forskjell fra preverdiene.

4. Kortisol

Kortisol blir produsert i binyrebarken. Det reguleres av ACTH som frigis fra hypofyseforlappen. ACTH-kortisol aksene har negativt feedback-system. Kortisol har en antiinflammatorisk effekt og virker inn på ulike deler av immunsystemet (55):

- Hemmer antigenpresenterende celler.
- Nedsetter permeabiliteten til kapillærer.
- Nedsetter migrasjon av lymfocytter til inflammet område.
- Nedsetter produksjon av leukotriener og prostaglandiner.
- Supprimerer funksjonen til lymfocytter.
- Nedsetter feber pga hemming av IL-1.

Kortisol er i flere studier vist å øke under hard aktivitet (44, 45).

Det er vist at veltrenede maratonløpere får en dobling av kortisol etter et maraton (48).

Rønsen har vist at ved et langrennsløp på henholdsvis 30 km for kvinner og 50 km for menn var kortisolkonsentrasjonen i blodet dobbelt så høy som preverdi rett etter løpet (9). I en annen studie hvor toppidrettsutøvere løp på tredemølle i en time til utmattelse, var kortisolkonsentrasjonen økt med ca. 1/3 30 minutter etter avsluttet økt (19).

Oppsummering:

Kortisol øker under og i timene etter en intens langvarig treningsøkt.

Generell oppsummering:

Pedersens tabell viser hva som skjer med immunsystemet under og etter en hard økt (21). (Ikke alle disse parameterne er omtalt i min oppgave.)

Tabell 1.

	During Exercise	After Exercise
Neutrophil count	↑	↑↑
Monocyte count		↑
Lymphocyte count	↑	↓
CD4+ T cell count	↑	↓
CD8+ T cell count	↑	↓
CD19+ B cell count	↑	↓
CD16+56+ NK cell count	↑	↓
Lymphocyte apoptosis	↑	↑
Proliferative response to mitogens	↓	↓
Antibody response in vitro	↓	↓
Saliva IgA	↓	↓
Delayed type hypersensitivity response (skin test)		↓

NK cell activity	↑	↓
Lymphokine activated killer cell activity	↑	↓
C-reactive protein		↑
Neopterin		↑
Plasma concentration of TNF- α	↑	↑
Plasma concentration of IL-1	↑	↑
Plasma concentration of IL-6	↑↑	↑
Plasma concentration of IL-1ra	↑↑	↑
Plasma concentration of IL-10	↑	↑
Plasma concentration of TNF-R	↑	↑
Plasma concentration of MIP-1 β , IL-8		↑

↑, Increase; ↓, decrease; ↑↑, marked increase; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; TNF-R, tumor necrosis factor receptors; IL, interleukin; MIP, macrophage inflammatory protein.

Tabell 1: Oversikt over hva som skjer med immunsystemet under og i tiden etter en hard treningsøkt (21).

"Open window"

"Open window"-hypotesen er basert på at antall lymfocytter og antall og aktivitet av NK-celler faller i tiden etter en hard og langvarig treningsøkt. I perioden etter avsluttet trening får man en periode med immunmodulering som kan gi mikroorganismer en mulighet til lettere å invadere verten og dermed føre til infeksjon. Mikroorganismer som allerede er til stede i verten, vil også få bedre muligheter under denne perioden hvor immunsystemet er affisert til å føre til infeksjon (20).

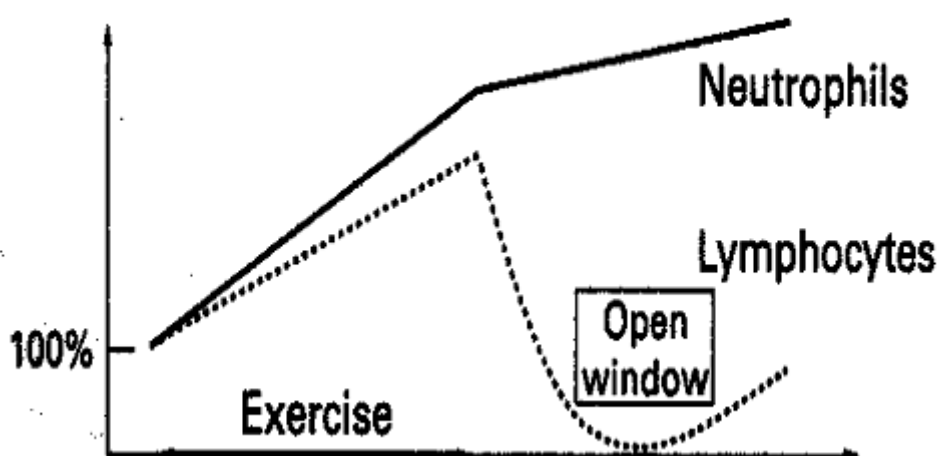


Fig-2. Figuren viser forandringene i funksjon og antall av nøytrofile granulocytter og lymfocytter(inkludert NK-celler) under og etter en intens langvarig teningsøkt. Y-aksen representerer forandringene antall celler i blod, hvor 100 % er preverdi. X-aksen representerer øktens tid og timene etterpå (20).

Immunmodulering og infeksjoner:

Det er vist at risikoen for luftveisinfeksjoner kan øke når eliteutøvere presser grenser i sine treningsøkter. Risikoen blir forsterket når andre faktorer relatert til immunsystemet er tilstede, inkludert eksponering for patogener ved reise, søvnmangel, alvorlig mentalt stress, malnutrisjon, og vekttap (4).

Det kan se ut som toppidrettsutøvere har økt risiko for øvre luftveisinfeksjoner (ØLI) gjennom perioder med mye trening og 1-2 uker etter maratonlignende løp. Dette kan forklares ved at deler av immunsystemet er suppressert i "Open-window" perioden, 3-12(72) timer etter en hard og langvarig økt.

I tillegg har mange artikler vist at toppidrettsutøvere i perioder med harde og langvarige økter får en reduksjon i nøytrofile granulocytters funksjon, som også kan bidra til å øke infeksjonsfaren (56).

Men ikke bare selve den harde treningen kan være av betydning. Tiden for inokulasjon, tidligere infeksjoner, patogen eksponering, og andre stressorer enn trening kan influere på utfallet av en infeksjon. Observerte infeksjoner i eliteutøvere kan derfor være et resultat av en kombinasjon av "open-window" med immunmodulering, patogen eksponering og oppblussing av latent eller forverring av en eksisterende infeksjon. Malm C. foreslår en S-formet relasjon mellom treningsmengde og risiko for infeksjoner. Man må altså ha "the state of art physique" som inkluderer et immunsystem som kan motstå infeksjoner for å bli eliteutøver og drive kondisjonsidrett på toppidrettsnivå (57).

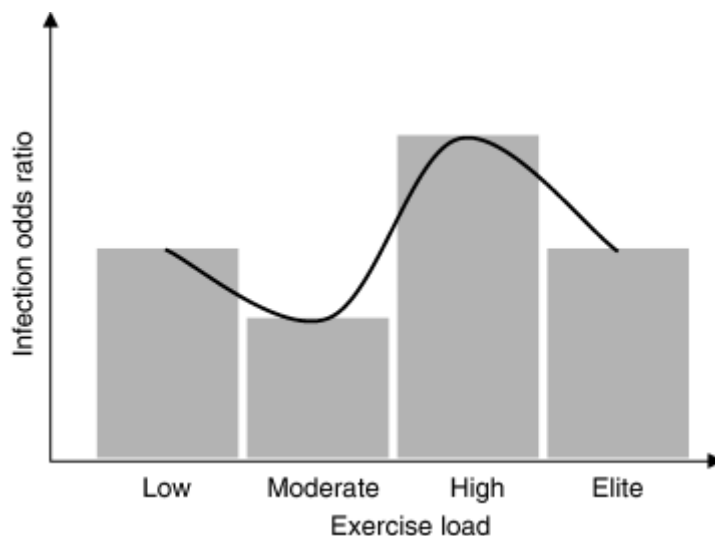


Fig 3. Figuren viser en S-formet relasjon mellom treningsmengde og risiko for infeksjoner. Y-aksen viser sannsynlighet for infeksjon. X-aksen viser treningsmengde (57).

Diskusjon:

1. Oppsummering
2. Parametere som kan påvirke resultatene
3. Betydningen av: Ernæring og vekttap, kulde, varme, søvn og psykologisk stress.
4. Immunhomeostase
5. Konklusjon

1. Oppsummering:

Tabell 1. viser en oversikt over de viktigste funnene i litteraturen vedrørende immunmodulering under og etter hard fysisk aktivitet.

Under en hard og langvarig treningsøkt blir nøytrofile granulocytter, NK-celler og T-celler rekruttert til blodet. I tiden etter økten faller antall NK-celler og T-celler til under preverdier, mens granulocytene fortsetter å øke. Det ser også ut til å være et fall i NK-celleaktivitet. NK-celleaktivitet faller fordi den totale konsentrasjonen av NK-celler i blodet faller. Det er omdiskutert i hvor stor grad NK-celleaktivitet/NK-celle blir redusert i tiden etter økten. Flere cytokiner og kortisol får en økning under og etter treningsøkten. IL-6 og IL-1 ra øker kraftig under en intens langvarig økt, mens IL-2 faller i konsentrasjon.

2. Faktorer som kan påvirke resultatene:

- Hemodilusjon
- Klimatiske forhold under økten.
- Inntak av karbohydrater under økten.
- Den fysiske formen til deltakerne.
- Treningsmengde før økten..
- Intensiteten av treningsøkten.
- Tidspunkt for blodprøvetakning
- Metodefaktorer

Hvis det ikke er kontrollert for disse faktorene kan det føre til store forskjeller i funnene hos ulike forfattere.

Hemodilusjon.

Det er blitt vist kun små forandringer i plasmavolum under et langt, hardt verdenscup langrenn (9).

Hemodilusjon har derfor sannsynligvis liten påvirkning på konsentrasjonene av de ulike immunparametrene.

Klimatiske forhold under treningsøkten:

Mange av studiene har blitt utført inne hvor man kan kontrollere temperatur og luftfuktighet. I disse studiene er derfor temperatur og luftfuktighet lik for alle deltakerne. Dette gir mulighet til å sammenligne og se om disse faktorene er like i forhold til andre studier som er utført inne. Det er og mange studier som har blitt utført ute. Her vil temperatur påvirke. Som regel har temperaturen vært lik for alle deltakerne, men det vil være vanskelig å lage like forhold i tilsvarende studier. En del av studiene er gjort på maratonløpere i forholdsvis høye temperaturer mens andre studier er gjort på langrennsløpere i forholdsvis lave temperaturer. Noe av variasjonene i funnene kan forklares ved ulike klimatiske forhold. I studiene med høye og lave temperaturer kan også disse faktorene være med på å gi endringer i immunsystemet.

Inntak av karbohydrater (KH) under økten:

I øktene i de omtalte studiene kan inntak karbohydrater påvirke graden av endringene i immunsystemet før og etter treningen. Riktig inntak av KH under en intens langvarig treningsøkt kan ha betydning for immunresponsen. Flere studier har f. eks vist en sterk assosiasjon mellom KH-tilgjengelighet og cytokinrespons under og etter en hard langvarig økt (44, 45, 58, 59).

Antall nøytrofile granulocytter er redusert under og etter langvarig trening med inntak av KH i forhold til inntak av placebo (59).

En studie har vist redusert treningsinduserte forandringer i antall lymfocytter og NK-celler ved inntak av KH mot placebo under 2.5 timers løping. Den samme studien viser og at lymfocytopeni etter trening reduseres ved inntak av KH i forhold til inntak av placebo (60).

Disse og flere studier viser at inntak av KH under øktene kan influere på immunresponsen ved harde og langvarige økter.

Den fysiske formen til deltakerne.

Mange av studiene er gjort på eliteutøvere, eller på ekstremt veltrenede mosjonister, dvs. mosjonister som trener på linje med eliteutøvere. De fleste studiene oppgir et mål for formen til deltakerne som maksimalt O_2 -opptak ($mL/kg/min$). Dermed har man et sammenligningsgrunnlag når man vil finne studier med deltakere i samme fysiske form. Deltakernes fysiske form i de respektive studiene varierer en del, men de aller fleste studiene er gjort på toppidrettsutøvere eller mosjonister som trener på lik linje som toppidrettsutøvere.

Treningsmengde før økten.

En studie av Rønsen viser at flere immunforandringer, endokrine forandringer og metabolske forandringer som skjer under en treningsøkt vil øke hvis man samme dag har hatt en tidligere økt, i forhold til ingen økt (61). I de fleste studiene har deltakerne fått beskjed om hvordan de skal trene i forkant av studien. Man har dermed prøvd å eliminere denne "carry-over" effekten som Rønsen beskriver.

Samtidig finner Rønsen ingen forskjell i immunmoduleringen hos eliteutøvere i perioder med mye intens hard trening i forhold til perioder med mindre og lettere trening (19).

I studiene har man derfor prøvd å unngå effekter av tidligere treningsøkter ved at deltakerne ikke har trent samme dag som studiene gjennomføres.

Intensiteten av treningsøkten.

De studiene som er gjort i laboratorier har en fordel for sammenlikning framfor de studiene som er utført ute. Studier utført i laboratoriet er gjort på tredemølle eller ergometersykel. Intensiteten måles da i O₂-opptak i forhold til den deltagendes maksimale O₂-opptak. Studier som er utført ute kan ikke i samme grad fastsette intensiteten. Her angis tid og hva slags intensitet man mener treningsøkten har. Dette vil være mer tilfeldig og gjøre sammenlikning av studier utført ute vanskeligere.

Tidspunkt for blodprøvetaking.

I nesten alle studiene er det tatt blodprøver før, under og rett etter treningsøkten. Det er stor variasjon i tidspunktene for blodprøvetaking etter økten. Noen studier har en tett oppfølging med blodprøver for å finne hvordan immunparameterne forandres. Hva som skjer med immunparametrene vil derfor være sterkt avhengig av hvor ofte og i hvilket tidspunkt etter øktens slutt blodprøvene blir tatt.

Metodefaktorer:

Metodene for prøvetaking og utregning av tallene er gode i de studiene jeg har vurdert. Blodprøvetaking, telling av ulike celler (CD 8, CD4, NK-celler, granulocytter) og måling av NK-celleaktivitet, cytokiner, antistoffer og kortisol er standardiserte. Standardiserte prøvetakninger, tellinger og målinger av de ulike immunparametrene i studiene gir gode utføringer av studiene. Studiene kan derfor gi reproducerbare tall som er lett å sammenlikne med hverandre.

3. Betydning av andre faktorer:

Ernæring og vekttap:

Ernæring kan forsterke de negative forandringene i immunsystemet som hard trening gir. Mangel på proteiner og spesifikke mikronutrient, særlig jern, sink, vitamin A, E, B6, B12 er assosiert med immundysfunksjon. Det er viktig for toppidrettsutøvere å ha et velbalansert kosthold, inkludert proteiner og karbohydrater som møter behovet for energi. Konsumering av karbohydrater (30-60 g karbohydrater per time) under hard trening demper økningen i stresshormoner som kortisol, og synes å begrense den treningsinduserte immunsuppresjonen (62).

Infeksjonsrisikoen øker når andre faktorer som virker inn på immunsystemet også er tilstede, f. eks malnutrisjon (4).

Det er vist i mange studier at ernæringsstatus påvirker immunmoduleringen ved harde treningsøkter. Resultatene i studiene jeg har undersøkt vil dermed være avhengig av deltakernes ernæringsstatus.

Infeksjonsrisikoen øker ved vekttap (4).

Akutt vekttap blant deltakere i en slik studie vil føre til økt infeksjonstendens.

Kulde:

Ekstrem kulde er vist å nedregulere immunsystemet (63).

Hypertermi:

Effekten av hypertermi på rekrutteringen av lymfocytter og nøytrofile granulocytter ligner den treningsinduserte effekten, men gir et mye mindre utslag (5).

Søvn:

Infeksjonsrisikoen øker også ved mangel på søvn (4). Det er signifikante interaksjoner mellom søvn, søvnmangel, immunfunksjon, og infeksjøs og inflammatoriske sykdommer (64).

Psykologiske faktorer:

Flere studier viser at det er en overbevisende sammenheng mellom psykologisk stress og ØLI (65, 66, 67). En studie av sinnsstemning og sykdom hos elite svømmere viste signifikant relasjon mellom sinne, depresjon, total humørforstyrrelse og forekomsten av ØLI (68).

Det er derfor mange faktorer som kan bidra til økt infeksjonstendens; ernæring og vekttap, kulde, varme, reise, hygiene, søvn og psykologiske faktorer osv. De ulike faktorene bidrar i ulik grad og vil påvirke de studiene som er gjort på trening og immunsystemet. Det er viktig at innflytelse av disse faktorene reduseres mest mulig slik at de treningsinduserte forandringene i de immunologiske parametrene i minst mulig grad blir påvirket.

4. Immunhomeostase

Rønsen har gjort en studie hvor toppidrettsutøvere utfører to harde langvarige tredemølleøkter på en dag. De har en pause på 3 timer mellom øktene. Før den andre økten hadde konsentrasjonen av alle leukocyttopulasjonene, utenom nøytrofile granulocytter, normalisert seg tilbake til preverdier. Rett etter den andre økten ble det målt høyere konsentrasjon av nøytrofile granulocytter, NK-celler og T-celler sammenlignet med første økt. I tillegg ble det målt større reduksjon av NK-celleaktivitet/NK-celle i tiden etter den andre økten i forhold til den første økten.

Selv om konsentrasjonen av NK-celler og T-celler hadde normalisert seg til preverdier viste altså den andre økten større immunmodulering enn den første økten. Dette kan bety at selv om konsentrasjonene av immunceller i blodet er tilbake til normalverdier behøver ikke immun "homeostasen" være reetablert (61). Selv om man etter treningsøktene i studiene jeg har sett på har observert at blodverdiene kommer tilbake til normalverdier kan immun "homeostasen" fortsatt være forstyrret.

Konklusjon:

Mange studier viser immunmodulering hos eliteutøvere etter en hard og langvarig treningsøkt.

Under en intens langvarig økt finner man en økning i konsentrasjonen av nøytrofile granulocytter, NK-celler og T-celler. Etter økten fortsetter granulocyttkonsentrasjonen å øke samtidig som man får redusert antall NK-celler og T-celler i blodet. Det kan ta opptil mange timer før NK-cellene og T-cellene er tilbake til preverdier. Det er også i flere studier målt nedsatt sekretorisk IgA i svelgslimhinnen.

Under og etter en slik økt skjer det til dels store forandringer i viktige immunologiske signalmolekyler. En økning i IL-6 og IL-1 α , samtidig som konsentrasjonen av IL-2 minker. Kortisol øker kraftig i konsentrasjon under og etter økten.

Denne immunmoduleringen i timene etter en langvarig hard treningsøkt kan gi et bidrag til den observerte økte infeksjonstendens hos toppidrettsutøvere.

Jeg vil takke mine veiledere, Erik Thorsby og Ragnhild Halvorsen, for fantastisk god hjelp. Erik Thorsby jobber på immunologisk institutt, Rikshospitalet. Ragnhild Halvorsen jobber på Voksentoppen senter for astma og allergi.

Både Erik og Ragnhild har i hele oppgaveperioden vært tilgjengelige på mail, slik at jeg raskt har fått råd og svar på spørsmål som har gjort det mulig å kunne fortsette med oppgaven i riktig retning. De har også alltid stilt opp hvis jeg har hatt behov for et møte for å diskutere visse problemer med oppgaven. De har bidratt med mange gode råd på veien, både med tanke på oppbygging av oppgaven, språket og faglig innhold.

Jeg vil takke Ola Rønsen for gode faglige råd. Han jobber på Olympiatoppen og har skrevet flere av artiklene jeg har brukt i oppgaven.

Jeg vil takke Tor Simonsen for god hjelp med språket i oppgaven. Han er masterstudent i historie, UIO.

Litteraturhenvisning:

1. De La Funte M et al: The immune system in the oxidative conditions of aging and hypertension: Favourable effects of antioxidants and physical exercise. *Antioxidants and redox signalling*. 2005, Volume 7, number 9 and 10.
2. Smith JA et al: Exercise, training and neutrophil function. *Exerc Immunol*. 1997, Rev3: 96-117.
3. Akimoto T et al: Effects of 12 months of exercise training on salivary secretory IgA levels in elderly subjects. *Br J Sports Med*. 2003 Feb; 37(1):75-9.
4. Nieman DC: Current perspective on exercise immunology. *Curr Sports Med Rep*, 2003 Oct; 2(5):239-42.
5. Pedersen BK: *Exercise Immunology*. ISBN 3-540-62039-7, Springer Verlag, Heidelberg, 1997.
6. Cerwenka A. and Lanier LL: Natural Killer cells, viruses and cancer, *Nat Rev Immunol* 2001, 1:41-49.
7. Lodoen MB and Lanier LL: Natural Killer cells as an initial defense against pathogens. *Curr Opin Immunol*. 2006 Aug; 18(4):391-8.
8. Shepard RJ and Shek PN: Effects of exercise and training on natural killer cells counts and cytolytic activity: a meta-analysis. *Sports Med*. 1999 Sep; 28(3):177-95
9. Ronsén O, Børsheim E, Bahr R, Pedersen BK, Haug E, Kjeldsen-Kragh J, Hostmark AT: Immuno-endocrine and metabolic responses to long distance ski racing in world-class male and female cross-country skiers. *Scand J Med Sci Sports*. 2004 Feb; 14 (1):39-48.
10. Rohde T et al: The immune system and serum glutamine during triathlon. *Eur J Appl Physiol*. 1996, 74:428-434.
11. Nieman DC et al: Effects of high- vs moderate-intensity exercise on natural killer cell activity. *Med Sci Sports Exerc*. 1993 Oct; 25(10):1126-34.
12. Pedersen BK et al: Modulation of natural killer cell activity in peripheral blood by physical exercise. *Scand J Immunol*. 1988, 27(6):673-678.
13. Pedersen BK et al: Indomethacin in vitro and in vivo abolishes postexercise suppression of natural killer cell activity in peripheral blood. *Int J Sports Med*. 1990, 11(2):127-131.
14. Nieman DC et al: Indomethacin does not alter natural killer cell response to 2.5 h of running. *J Appl Physiol*. 1995 Sep; 79(3):748-55.
15. Nieman DC et al: Immune function in athletes versus non-athletes. *Int J Sports Med*. 1995 Jul; 16(5):329-33.
16. Brahmi Z et al: The effect of acute exercise on natural killer-cell activity of trained and sedentary human subjects. *J Clin Immunol*. 1985, 5:321-328.
17. Kendall A et al: Exercise and blood lymphocyte subset responses intensity, duration, and subject fitness effects. *J Appl Physiol* 1990, 69:251-260.
18. Bogen B, Munthe Ludvig A: *Immunologi*, ISBN 82-518-3875-4. Universitetsforlaget 2000.
19. Rønsén et al: No effect of seasonal variation in training load on immuno-endocrine responses to acute exhaustive exercise. *Scand J Med Sci Sports*. 2001 Jun; 11 (3):141-8.
20. Pedersen BK et al: Effects of exercise on lymphocytes and cytokines. *Br J Sports Med*. 2000, 34:246-251.

21. Pedersen BK et al: Exercise and the Immune System: Regulation, Integration and Adaption. *Physiol. Rev* 2000 July; 80(3) 1055-1081.
22. Fry RW et al: Cell numbers and in vitro responses of leukocytes and lymphocyte subpopulations following maximal exercise and interval training sessions of different intensities. *Eur J Appl Physiol*. 1992, 64:218-227.
23. Lancaster GI et al: Effects of acute exhaustive exercise and chronic exercise training on type 1 and type 2 T lymphocytes. *Exerc Immunol Rev*. 2004, 10:91-106.
24. Gleeson M: Mucosal immunity and respiratory illness in athletes. *Int J Sports Med*. 2000 May; 21 Suppl 1:33-43.
25. Walsh NP et al: Salivary IgA response to prolonged exercise in a cold environment in trained cyclists. *Med Sci Sports Exerc*. 2002 Oct; 34(10):1632-7.
26. Müns G et al: Einfluss von langstreckenlauf auf den IgA-gehalt in nasensekret und speichel. *Deut. Zeit. Sportmed*. 1989, 40:63-5
27. Foster et al. Leucocytosis of exercise: Role of cardiac output and catecholamines. *JAppl Physiol*. 1986, 61:2218-2223.
28. McCarthy DA & Dale MM: The leucocytosis of exercise. A review and model. *Sports Med*. 1988, 6:333-363.
29. Suzuki et al: Endurance exercise causes interaction among stress hormones, cytokines, neutrophil dynamics, and muscle damage. *J Appl Physiol*. 1999, 87:1360-1367.
30. Nieman DC: Endurance exercise and the immune response. *Endurance in Sport*. Oxford: Blackwell Science 2000, 731-746.
31. Nieman DC: Exercise, upper respiratory tract infection and the immune system. *Med Sci Sports Exerc*. 1994, 26(2):128-39.
32. Ortega E et al: Stimulation of the phagocytic function of neutrophils in sedentary men after acute moderate exercise. *Eur J Appl Physiol*. 1993, 66(1):60-4.
33. Smith JA et al: Why does moderate exercise enhance, but intense training depress, immunity? Husband, ed. *Behaviour and Immunity* 1992, 155-68.
34. Brines R et al: Can you exercise to make your immunesystem fitter? *Immunol today* 1996, 17(6):252-254.
35. Risoy BA et al: Delayed leukocytosis after hard strength and endurance exercise: aspects of regulatory mechanisms. *BMC Physiol*. 2003, Dec; 11(3):14
36. Kjaer M et al: Influence of active muscle mass on glucose homeostasis during exercise in humans. *J Appl Physiol*. 1991, Aug; 71(2):522-7
37. Tak W. Mak: *The immune response: Basic and Clinical Principles*. ISBN 978-12-088451-3, Elsevier Academic press 2006.
38. Sprenger H et al: Enhanced release of cytokines, interleukin-2 reseptorer, and neopterin after long-distance running. *Clin Immunol Immunopathol*. 1992, May; 63(2):188-95.
39. Drenth JP et al: Endurance run increases circulating IL-6 and IL-1ra but downregulates ex vivo TNF-alpha and IL-1 beta production. *J Appl Physiol*. 1995 Nov; 79(5):1497-503.
40. Castell LM et al: Some aspects of the acute phase response after a marathon race, and the effects of glutamine supplementation. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1997, 75(1):47-53.
41. Papanicolaou DA et al. Exercise stimulates interleukin-6 secretion: inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines. *Am J Physiol*. 1996 Sep; 271(3 Pt 1):601-5.
42. Shephard RJ. Et al. Exercise and training: Influences on cytotoxicity, interleukin-1, interleukin-2 and receptor structures. *Int J Sports Med*. 1994 Oct; 15(3):154-66.

43. Espersen GT et al. effect of physical exercise on cytokines and lymphocytes subpopulations in human peripheral blood. *APMIS* 1990 98(5):395-400.
44. Nehlsen-Canarella SL et al. Carbohydrate and the cytokine response to 2.5 h of running. *J Appl Physiol*. 1997, 82:1662-1667.
45. Nieman DC et al. Influence of mode and carbohydrate on the cytokine response to heavy exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1998 May; 30(5):671-8.
46. Suzuki et al. Circulating cytokines and hormones with immunosuppressive but neutrophil –priming potentials rise after endurance exercise in humans. *Eur J Appl Physiol* 2000 Mar; 81(4):281-7.
47. Ostrowski K et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *The journal of Physiology* 1999 Feb;15;515(1):287-291.
48. Ostrowski et al. Evidence that IL-6 is produced in skeletal muscle during intense long-term muscle activity. *J Physiol*. 1998 May; 1;508(3):949-53.
49. Rivier A et al Release of cytokines by blood monocytes during strenuous exercise. *Int J Sports Med*. 1994, 15:192-198.
50. Smith JA Why does moderate exercise enhance, but intense training depress, immunity? *Behaviour and Immunity* 1992, 155-168.
51. Ullum H et al. Bicycle exercise enhances plasma IL-6 but does not change IL-1 α , IL-1 β , IL-6 or TNF α pre mRNA in BMNC. *J Appl Physiol*. 1994 Jul; 77(1):93-7.
52. Espersen GT et al. Effect of physical exercise on cytokines and lymphocyte subpopulations in human peripheral blood. *APMIS* 1990, 98:395-400.
53. Ostrowski K et al. A trauma-like elevation in plasma cytokines in humans in response to treadmill running. *J Physiol*. 1998 Dec; 15;513:889-94.
54. Ostrowski K et al. The cytokine balance and strenuous exercise: TNF- α , IL-2 β , IL-6, IL1 α , sTNF-r1, sTNF-r2, and IL-10. *J Physiol*. 1999, 515:287-291.
55. Guyton and Hall. W.B. Textbook of Medical Physiology. ISBN 0-8089-2317-X Saunders company, 2006, 950-957.
56. Nieman DC. Risk of upper respiratory tract infection in athletes: An epidemiologic and immunologic perspective. *J Athl Train*. 1997 Oct; 32(4):344-349.
57. Malm C. Susceptibility to infections in athletes: the S-curve. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2006 Feb; 16:4.
58. Bishop NC et al: Influence of carbohydrate supplementation on plasma cytokine and neutrophil degranulation responses to high intensity intermittent exercise. *Int J Sports Nutr Exerc metab*. 2002, 12:145-156.
59. Starkie R et al: Carbohydrate ingestion attenuates the increase in plasma interleukin-6, but not skeletal muscle interleukin-6 mRNA, during exercise in humans. *J Physiol*. 2001, 533:585-591.
60. Nieman DC et al: Carbohydrate affects natural killer cell redistribution but not activity after running. *Med Sci Sports Exerc*. 1997, 29:1318-1324.
61. Rønsen O et al: Increased neuroendocrine response to a repeated bout of endurance exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2001, 33(4):568-575.
62. Gleeson M et al: Exercise, nutrition and immune function. *J Sports Sci*. 2004 Jan;22(1):115-25.
63. Jansky L et al: Immune system of cold-exposed and cold-adapted humans, *Eur J Appl Physiol* 1996; 72: 455-450.
64. Opp M R et al: Neural-immune interactions in the regulation of sleep. *Front Biosci*. 2003 May; 1(8):768-79.
65. Urhausen A et al: Ergometric and psychological findings during overtraining: a long term follow up study in endurance athletes. *Int J Sports Med* 1998; 19: 114-120.

66. Smith RS: The immune system is a key factor in the etiology of psychosocial disease. Medical Hypotheses. 1990, 34:49-57.
67. Cohen S et al: Psychological stress and susceptibility to the common cold. New eng J Med. 1990, 325:606-612.
68. Fricker P et al: Exercise, mood states and immunity in elite swimmers during an intensive 12-week training cycle. Montreal: Annual conference of the Association for the Advancement of applied Sports Physiology, 1993.